ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ
ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ГОСУДАРСТВЕННОГО КОМИТЕТА
ПО ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ПРИ ГОСПЛАНЕ СССР

Л. М. ШУЛОВ, Л. А. ХЕЙФИЦ

ДУШИСТЫЕ ВЕЩЕСТВА С МУСКУСНЫМ ЗАПАХОМ

Москва — 1964

УДК 668.529.4

Имеющиеся в литературе данные о связи между химическим строением и мускусным запахом веществ неполны и разноречивы.

В информации обобщены последние достижения советских и зарубежных химиков по изучению мускусных соединений и выявлены общие признаки, характерные для веществ с мускусным запахом.

Работа является первым публикуемым в отечественной литературе обзором по этому вопросу, который поможет специалистам, работающим в области химии душистых веществ, синтезировать новые душистые вещества, необходимые для производства парфюмерных жидкостей.

ВВЕДЕНИЕ

К мускусным веществам относят различные соединения, обладающие своеобразным, так называемым «мускусным» запахом. Запах мускусных препаратов, а также способность этих веществ «облагораживать» и фиксировать запах парфюмерных композиций обусловливают их широкое использование в парфюмерии.

Долгие годы единственным источником веществ с мускусным запахом были природные продукты животного и растительного происхождения. Натуральные мускусные препараты животного происхождения представляют собой продукты выделения мускусных желез некоторых парнокопытных, грызунов и других животных. Добывается натуральный мускус главным образом из желез кабарги. От латинского названия этого животного Moschus moschiferus и происходит слово мускус. Кабарга обитает в Южной и Восточной Сибири, Северной Монголии, Центральной и Юго-Восточной Азии, на Сахалине.

В нижней части живота у самцов кабарги имеются специальные железы в виде мешочка, в котором постепенно накапливается воскообразная масса с интенсивным мускусным запахом. Для извлечения мускуса из мешочка животное убивают. Из-за хищнического истребления кабарги возможности получения натурального мускуса сейчас весьма ограничены, а цена его очень высока.

Натуральный мускус можно получать также из желез внутренней секреции циветовой кошки (Viverra civetta и Viverra zivetta), обитающей в Африке и Азии. Выделения желез этой кошки, так называемый цивет, извлекают, не убивая животное.

Выделения таких животных, как бобры, мускусные крысы, барсуки, хорьки также имеют мускусный запах. Запахом мускуса обладает моча россомахи, мясо мускусных быков, высушенная кровь горных козлов, яйца коршуна. Мускусные

железы есть и у бегемота, лисы, аллигаторов. В древности мускус добывали из морских полипов и некоторых улиток.

Мускусные вещества растительного происхождения менее многочисленны. К ним можно отнести эфирные масла, добываемые из ангелики (Archangelica officinalis) и абельмоша (Hibicus abelmoschus).

Синтезом соединений с мускусным запахом занимались многие крупные химики, в том числе такие выдающиеся ученые, как Л. Ружичка, А. Е. Чичибабин, В. М. Родионов.

Носители мускусного запаха растительного и животного происхождения выделены и исследованы только в нашем столетии. Установление строения этих соединений, а затем их синтез явились в свое время одним из крупнейших достижений органической химии. Наряду с этим изучены и синтезированы многие вещества с мускусным запахом, не найденные в природе.

Мускусным запахом обладают вещества, относящиеся к самым различным химическим классам (макроциклические и стероидные соединения, производные ароматического ряда, терпеноциклогексаноны и др.). Наличие близкого по характеру запаха у столь различных по структуре соединений длительное время интересует химиков в разных странах. Несмотря на сравнительно большое число работ по синтезу душистых веществ с мускусным запахом, в зарубежной литературе опубликовано лишь несколько обзоров [1—8], в той или иной степени касающихся проблемы мускусного запаха; однако, на наш взгляд, ни один из них не является исчерпывающим. В отечественной литературе специальных обзоров по мускусам нет.

Авторы настоящего обзора ставили своей задачей систематизировать имеющийся материал о зависимости мускусного запаха от структуры молекулы и не касались вопросов синтеза различных мускусных соединений.

Имеется очень мало сведений о связи между химическим строением и мускусным запахом не только у соединений различных классов, но даже внутри одной группы веществ. Нам представлялось целесообразным рассмотреть каждую группу соединений с мускусным запахом в отдельности, а затем попытаться выявить то общее, что объединяет вещества, обладающие мускусным запахом.

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

К этой группе соединений относится большое число веществ, обладающих наиболее сильным и тонким мускусным запахом. По силе и тонкости запаха, устойчивости к кислороду воздуха, а также по способности фиксировать запах парфюмерной композиции макроциклические мускусы превосходят все другие соединения с мускусным запахом. Особенностью соединений этого класса является макроциклическая структура, образуемая цепочкой из метиленовых групп. Однако в ряде случаев метиленовые группы могут быть заменены гетероатомами (азот, кислород, сера) или группами атомов (в частности, иминогруппа).

Число членов в цикле колеблется от 14 до 19, в большинстве случаев оно равняется 16. Для появления мускусного запаха в молекуле макроциклического соединения необходимо наличие функциональной группы, предпочтительно карбонильной. Наиболее ценные макроциклические мускусы — кетоны и лактоны.

Циклические кетоны, содержащие 10—12 атомов углерода (C_{10}—C_{12}), имеют камфарный запах, кетон C_{13} — кедровый, а кетоны C_{14}—C_{18} — мускусный [9]. При дальнейшем увеличении числа атомов углерода в цикле запах ослабляется [10] и постепенно исчезает. Наиболее тонким мускусным запахом обладают циклические кетоны с 15—17 атомами углерода: циклопентадеканон, или экзальтон (I), цибетон (II) и мускон (III).

$$\underbrace{(CH_2)_{14}CO}_{\text{цикл}} \quad \textbf{(I)}$$

$$\begin{matrix} CH(CH_2)_n \\ \| \\ CH(CH_2)_m \end{matrix} \!\!> CO$$

(II) $n = 7$, $m = 7$

(V) $n = 6$, $m = 7$

(VI) $n = 7$, $m = 8$

$$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CHCH_2CO \\ \lfloor (CH_2)_{12} \rfloor \end{matrix} \quad \text{(III)}$$

$$\begin{matrix} CH_2(CH_2)_7 \\ | \\ CH_2(CH_2)_7 \end{matrix} \!\!> CO \quad \text{(IV)}$$

Цибетон и мускон являются носителями мускусного запаха животного происхождения (цибетон выделен Заком [11] из цивета, мускон — Вальбаумом [12] из мускуса кабарги). Строение цибетона и мускона установлено Ружичкой, который показал их принадлежность к классу макроциклических кетонов [13, 14].

Мускон обладает более интенсивным запахом, чем цибетон. Интересно, что дигидроцибетон (IV) не отличается по запаху от цибетона.

Синтез цибетона был впервые осуществлен Хунсдикером [15], синтез мускона — Циглером и Вебером [16], затем Ружичкой и Штолем [17], а впоследствии Хунсдикером [18].

Интенсивный мускусный запах сохраняется и у низшего гомолога цибетона, содержащего 16 атомов углерода (V),

тогда как высший гомолог с 18 атомами углерода (VI) обладает лишь слабым мускусным запахом [19, 20].

В связи с тем, что мускон является метилпроизводным циклопентадеканона, был синтезирован [17, 21] ряд метилзамещенных некоторых других макроциклических кетонов. При этом установлено, что присутствие метильной группы в этих соединениях (VII—XII) несущественно изменяет характер запаха по сравнению с соответствующими неметилированными кетонами.

CH_3 | $CH(CH_2)_2CO$ | $(CH_2)_n$ —— (VII) $n=10$; (VIII) $n=11$

CH_3 | $CH(CH_2)_3CO$ | $(CH_2)_{10}$ —— (IX)

CH_3 | $CHCO$ | $(CH_2)_n$ —— (X) $n=13$; (XI) $n=16$

CH_3 | $CH(CH_2)_6CO$ | $(CH_2)_7$ —— (XII)

Наличие двух функциональных групп в молекуле душистого вещества обычно ослабляет его запах; это наблюдается и в макроциклических мускусах. Так, например, дикетоны общей формулы (XIII) не обладают запахом [22]. Однако некоторые соединения с двумя карбонильными группами имеют слабый, но все же отчетливо выраженный мускусный запах.

Весьма важной группой макроциклических мускусов являются лактоны C_{14}—C_{18} общей формулы (XIV), обладающие запахом, аналогичным запаху кетонов с тем же числом углеродных атомов в молекуле [23].

(XIII): —CO— / $(CH_2)_n$ $(CH_2)_m$ / —CO— (цикл)

(XIV): $(CH_2)_nCO$ | —O

(XV): $(CH_2)_{14}CO$ | —O

Однако запах лактонов более тонкий, с оттенком амбры. Из макроциклических кетонов наиболее сильный запах имеет кетон C_{15}, а из лактонов — соединение с 16 членами в кольце (при этом число атомов углерода равняется 15). Запах этого лактона (XV) — пентадеканолида, называемого также тибетолидом или экзальтолидом, более тонок и устойчив, чем у соответствующего кетона (I) и напоминает мускус и амбру.

Важными мускусными препаратами, относящимися к макроциклическим лактонам, являются также амбреттолид (XVI), обусловливающий мускусный запах эфирного масла не-

которых растений [24], и дигидроамбреттолид (XVII). Интересно, что запах этих соединений не отличается друг от друга. Таким образом, в данном случае отсутствие двойной связи также не оказывает влияния на запах.

(XVI): $CH(CH_2)_5CO$ ‖ $CH(CH_2)_7CH_2$ >O

(XVII): $CH_2(CH_2)_5CO$ | $CH_2(CH_2)_7CH_2$ >O

(XVIII): $C{\equiv}C(CH_2)_n$ | $C{\equiv}C(CH_2)_m$ >CO

(XIX): $C{\equiv}C(CH_2)_n$—CO | $C{\equiv}C(CH_2)_m$—O

С другой стороны, макроциклические кетоны (XVIII) и лактоны (XIX), содержащие две сопряженные ацетиленовые связи, в отличие от соответствующих насыщенных соединений, практически не имеют запаха [25].

При введении в молекулу лактона еще одного атома кислорода получаются оксалактоны. Первые соединения этого класса (XX и XXI) синтезированы Шпанагелем и Карозерсом [26]. За последние годы опубликовано несколько работ по синтезу различных оксалактонов [27—33]. Так, в работе А. Н. Несмеянова, Р. Х. Фрейдлиной, В. Н. Белова и др. [30] описан ряд новых окса- и диоксалактонов (XXII—XXVIII) и высказаны некоторые соображения о зависимости запаха от строения в этой группе соединений.

$O(CH_2)_nCO$ | $(CH_2)_m$—O

	n	m
(XX)	10	4
(XXI)	10	2
(XXII)	8	6
(XXIII)	6	9
(XXIV)	4	10
(XXV)	4	9
(XXIX)	9	5

$O(CH_2)_nCO$ | $(CH_2)_2O(CH_2)_2$—O

(XXVI) $n=10$
(XXVII) $n=8$
(XXVIII) $n=6$

Отмечается, что запах оксалактонов, содержащих в цикле 15 атомов углерода, близок к запаху тибетолида (XV), тогда как запах оксалактонов с 16 атомами углерода аналогичен запаху гексадеканолида (XVII). Тем не менее, введение в молекулу макроциклического лактона одного атома кислорода приводит к некоторому ослаблению запаха, а двух атомов

кислорода (XXVI—XXVIII)—почти к полному его исчезновению. Авторы отмечают также, что приближение атома кислорода к лактонной группировке (со стороны карбонильной группы) приводит к ослаблению запаха; так, у (XXIV) запах слабее, чем у (XXII).

В отличие от общепринятого положения об ослаблении запаха оксалактонов по сравнению с запахом соответствующих лактонов, Клоуен с сотрудниками [33] отмечают, что синтезированный ими 11-оксагексадеканолид (XXIX) обладает сильным мускусным запахом, не отличающимся от запаха тибетолида. Далее Клоуен с сотрудниками указывают, что у изомеров 11-оксагексадеканолида с атомом кислорода в положении 12, 13 и 14 запах ослабляется. Таким образом, в отличие от данных советских химиков [30], приближение атома кислорода к лактонной группировке приводит не к ослаблению, а к усилению запаха.

В другой работе [32] описан 2-метил-14-оксагексадеканолид (XXX), изомерный оксалактону (XXIII). Это соединение, в котором атом кислорода значительно удален от лактонной группировки, также обладает слабым мускусным запахом. Возможно, что здесь сказывается влияние метила, расположенного рядом с карбонильной группой.

CH_3 | $O(CH_2)_{11}CHCO$ | $(CH_2)_2$—O (XXX)

$(CH_2CH_2O)_4CO$ | —O (XXXI)

$(CH_2)_n$ O—CO—O (XXXII)

При дальнейшем увеличении числа кольцевых атомов кислорода в оксалактонах интенсивность запаха падает. Полученный Хиллом и Карозерсом [34] лактон с пятью атомами кислорода в цикле (XXXI) обладает лишь очень слабым мускусным запахом.

Изомерные оксалактонам циклические эфиры угольной кислоты (XXXII) с 14—17 атомами в цикле по запаху напоминают макроциклические лактоны [34]. Дилактоны (XXXIII), содержащие 14 и 16 атомов в цикле, обладают очень слабым, слегка сладковатым запахом [35, 36], тогда как изомерные им циклические диэфиры (XXXIV) имеют слабый мускусный запах [37]. Интересно отметить, что этиленбрасcилат (XXXV) несмотря на наличие двух функциональных групп обладает сильным мускусным запахом [3].

К макроциклическим мускусам относятся и ангидриды не-

которых дикарбоновых кислот (XXXVI). Мускусный запах у этих соединений выражен очень слабо [38]. Наиболее сильный запах имеет ангидрид с 15 атомами в цикле (XXXVI, $n=12$).

$O(CH_2)_nCO$ | $CO(CH_2)_m$—O (XXXIII)

$CO(CH_2)_nCO$ | O—$(CH_2)_m$—O (XXXIV)

$CO(CH_2)_{11}CO$ | O—$(CH_2)_2$—O (XXXV)

$(CH_2)_n$ <CO—O—CO> (XXXVI)

В литературе описаны также некоторые кетолактоны с мускусным запахом, например, 12-кетогексадеканолид (XXXVII [39] и 5-кетогексадеканолид XXXVIII [32]. При исследовании запаха макроциклических окисей (XXXIX), изомерных макроциклическим кетонам, и оксидокетонов (XL), изомерных макроциклическим лактонам, установлено [40], что окиси обладают очень слабым мускусным запахом, а в запахе оксидокетонов имеется лишь едва уловимый мускусный оттенок.

$CO(CH_2)_{10}CO$ | $(CH_2)_4$—O (XXXVII)

$CO(CH_2)_3CO$ | $(CH_2)_{11}$—O (XXXVIII)

$(CH_2)_n$ O (XXXIX)

O $(CH_2)_n$ CO $(CH_2)_m$ (XL)

Следует отметить, что в отличие от макроциклических окисей, 1,2-окись циклогексадекана (XLI) обладает сильным мускусным запахом [41].

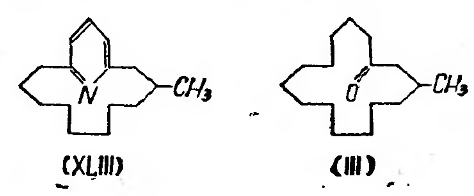
Азотные аналоги макроциклических окисей (XLII) с 15—18 атомами в цикле имеют отчетливый мускусный запах [42, 43]. Уже в запахе 14-членного имина есть мускусный оттенок, а у 15-членного имина мускусный запах ярко выражен; наиболее интенсивный запах наблюдается у иминов с 16 и 17 атомами в цикле. При дальнейшем увеличении числа атомов в цикле запах ослабляется. Метильная группа при азоте и двойная связь в цикле незначительно влияют на запах [43].

$(CH_2)_{14}CH$ | CH >O (XLI)

$(CH_2)_n$ NH (XLII)

Интересным представителем макроциклических мускусов является мускопиридин (XLIII). Это соединение, имеющее некоторую структурную аналогию с мусконом (III), выделено

Ружичкой с сотрудниками [44] из желез мускусного оленя, а затем синтезировано группой американских химиков [45].



(XLIII) (III)

В последние годы опубликовано несколько работ японских исследователей, которые с целью выяснения запаха синтезировали ряд макроциклических соединений, содержащих карбонильную и иминную группы [46]. Оказалось, что полиметиленмочевины (XLIV) с 15 атомами в цикле лишены запаха. Авторы предположили, что это связано с наличием сильных внутримолекулярных водородных связей между CO- и NH-группами.

$(CH_2)_n$ —NH—CO—NH— (цикл)　　CH_3—N——CO, —$(CH_2)_n$— (цикл)　　CH_3—N——CO, $(CH_2)_n$—O (цикл)

(XLIV) (XLV) (XLVI)

Действительно, макроциклические амиды (XLV) и уретаны (XLVI), в которых возможность образования водородных связей исключена замещением атомов водорода при азоте метильными группами, обладают мускусным запахом.

Мускусный запах сохраняется и при введении в макроциклическое соединение атома серы. Так, мускусным запахом обладают некоторые макроциклические сульфиды (XLVII) [47, 48], тиолактоны (XLVIII) [49] и тиалактоны (XLIX) [50]. При окислении тиалактонов получаются сульфоны (L), практически лишенные запаха*.

$(CH_2)_n$ S (цикл)　　$(CH_2)_n$ — CO, —S (цикл)　　S$(CH_2)_n$CO, $(CH_2)_m$—O (цикл)　　$SO_2(CH_2)_n$—CO, —$(CH_2)_m$—O (цикл)

(XLVII) (XLVIII) (XLIX) (L)

Рассмотрев фактический материал по макроциклическим мускусам, можно сделать несколько общих выводов [1, 3].

* Синтез сульфонов осуществлен Н. П. Соловьевой.

Для появления мускусного запаха необходимо наличие макроциклической структуры, содержащей 14—18 членов, и функциональной группы.

Наиболее сильный запах обусловливает лактонная группа, за ней следует карбонильная. Ангидридная и сложноэфирная группы вызывают более слабый запах; такое же действие оказывают гетероатомы (кислород, азот, сера). Влияние второй функциональной группы зависит от ее положения в молекуле и может приводить к изменению, ослаблению или уничтожению запаха. Так, введение второй сложноэфирной группы ослабляет запах, а второй карбонильной группы — ослабляет или полностью уничтожает его.

Исследования в области макроциклических соединений привели к синтезу наиболее ценных природных мускусов, а также к получению ряда веществ с мускусным запахом, не найденных в природе — эфиров, ангидридов, оксалактонов и некоторых других. Однако существенным недостатком макроциклических мускусов является сложность их синтеза, приводящая к высокой стоимости конечных продуктов, и, следовательно, к ограниченному практическому использованию их в парфюмерии. Поэтому работы по синтезу новых веществ с мускусным запахом, более доступных, чем макроциклические соединения, представляют не только теоретический, но и большой практический интерес.

СТЕРОИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Ружичка и Прелог [51, 52] выделили из природных стероидов два соединения с мускусным запахом. Исследования показали, что эти вещества являются эпимерными андростенолами (LI и LII). Сходство запаха тетрациклических соединений, близких по строению к половым гормонам, с запахом моноциклических веществ с 15—17 атомами углерода (макроциклических мускусов) казалось удивительным. Авторы отметили некоторую формальную аналогию между структурами (LI) и (LII) и цибетоном (II) — типичным представителем макроциклических мускусов.

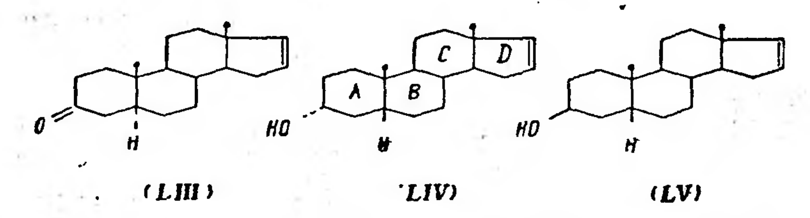
A B C D HO H　　HO H　　O

(LI) (LII) (II)

Оказалось, что на интенсивность запаха заметное влияние оказывает пространственное расположение гидроксильной группы. Соединение (LI), в котором гидроксил находится в аксиальном положении, обладает гораздо более сильным запахом, чем соответствующий β-эпимер (LII) с экваториальным гидроксилом (следует отметить, что запах (LII) некоторыми исследователями вообще не ощущается).

Гидрирование двойной связи несущественно изменяет запах (LI) и (LII), при этом сохраняется упомянутое выше различие в интенсивности запаха α- и β-эпимеров. Сильное изменение запаха происходит при окислении ОН-группы в карбонильную [53]. Соответствующий кетон (LIII) обладает резким запахом мочи.

Существенное влияние на запах стероидов оказывает также тип сочленения колец *A* и *B* [53]. Так, в отличие от соединений (LI) и LII) с *транс*-сочленением данных колец, изомерные им соединения (LIV и LV), в которых кольца A и B соединены в *цис*-положении, лишены запаха. Не обладают мускусным запахом и дигидропроизводные этих соединений в отличие от дигидропроизводных (LI) и (LII).



(LIII) (LIV) (LV)

Сужение кольца *A* до пятичленного или расширение кольца *D* до шестичленного сопровождается ослаблением мускусного запаха, а в ряде случаев полным его исчезновением [54]. Так, производные *A*-норандростана (LVI—LVIII), *D*-гомоандростана (LIX—LXI), а также *A*-нортестанон-3 (LXII) не обладают запахом при комнатной температуре. При нагревании у α-эпимеров (LVI и LIX) появляется мускусный запах, у β-эпимера (LVII) — слабый кедровый, тогда как β-эпимер (LX) даже при нагревании лишен запаха.

(LVI) (LVII) (LVIII)

(LIX) (LX) (LXI)

(LXII)

Ружичка с сотрудниками [55] показали, что введение алкильных заместителей в положения 3 и 17 производных андростанола, обладающих мускусным запахом, приводит к заметному ослаблению их запаха, который проявляется лишь при нагревании. При этом спирты (LXIII—LXVIII) имеют мускусный запах, но у α-эпимеров он более сильный; ненасыщенные соединения (LXIX и LXX) обладают запахом, аналогичным запаху соответствующих насыщенных соединений,

(LXIII) (LXIV) (LXV) $R = CH_3$

(LXVI) $R = C_2H_5$

(LXVII) $R = CH_3$

(LXVIII) $R = C_2H_5$ (LXIX) (LXX)

(LXXI) $R = H$

(LXXII) $R = CH_3$

(LXXIII) $R = CH_3$

(LXXIV) $R = C_2H_5$

тогда как кетоны этого ряда (LXXI—LXXIV) имеют кедровый запах.

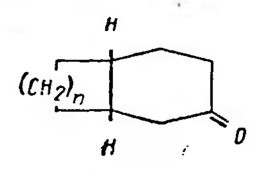
Следует отметить, что при наличии в стероидах ароматического кольца запах отсутствует [56].

Таким образом, исследование запаха различных стероидных соединений показало, что мускусным запахом обладает лишь весьма узкая группа веществ, причем, как правило, содержащих в качестве функциональной группы гидроксил. Существенное влияние на запах оказывает конфигурация молекулы. Так, например, все соединения с аксиальной гидроксильной группой обладают более сильным запахом, чем соответствующие изомерные соединения с экваториальным гидроксилом.

Стероидные мускусы никакого практического значения не имеют.

* * *

Исследовав большое число макроциклических мускусов, а также стероидов, обладающих в той или иной степени мускусным (или близким к нему) запахом, Ружичка пришел к интересному выводу. Он высказал предположение, что полиметиленциклогексаноны (LXXV), имеющие структурные элементы макроциклических соединений и стероидов, также могут обладать мускусным запахом.



(LXXV)

Синтез подобных соединений [57] подтвердил это предположение. Полученные полиметиленциклогексаноны с *цис*-сочленением обоих циклов, в частности бициклические кетоны с 11, 12 и 14 атомами углерода (LXXV, $n = 5$, 6 и 8, соответственно), имеют камфарный или кедровый запах, тогда как кетоны с 16, 19 и 20 атомами углерода (LXXV, $n = 10$, 13 и 14, соответственно) обладают слабым, однако явно мускусным запахом.

В связи с тем, что мускусный запах стероидов в значительной степени зависит от конформации молекулы, причем *цис*-сочленение колец *A* и *B* приводит к резкому ослаблению запаха [53], Ружичка с сотрудниками считают весьма интересным получение и исследование запаха бициклических кетонов

(LXXV) с *транс*-сочленением колец, при котором, как это было установлено в ряду стероидов, мускусный запах значительно усиливается.

СОЕДИНЕНИЯ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

Все ароматические соединения с мускусным запахом можно разбить на четыре группы: нитромускусы, производные индана, производные тетралина и производные бензола, не содержащие нитрогруппы.

I. Нитромускусы

Наиболее важной и обширной группой ароматических соединений с мускусным запахом являются так называемые нитромускусы — производные бензола, содержащие одну или несколько нитрогрупп. Нитромускусы значительно уступают макроциклическим мускусам по своим парфюмерным качествам: фиксирующей способности, устойчивости к свету и щелочам, а главное — по силе и тонкости запаха. Однако большим преимуществом их по сравнению с макроциклическими мускусами является относительная простота синтеза и дешевизна. Именно этим объясняется тот факт, что производство нитромускусов во всех странах растет из года в год.

* * *

Крупный вклад в развитие химии нитромускусов внес Баур, синтезировавший большое число самых разнообразных соединений этого класса. Оказалось, что синтетические мускусы относятся к нитропроизводным ароматических соединений и, как выяснилось впоследствии, не имеют по своей структуре ничего общего с носителями запаха натуральных мускусных препаратов.

Первый синтетический мускус с известным строением — 2,4,6-тринитро-5-*трет*-бутилтолуол (LXXVI) был получен Бауром* [58, 59]. Впоследствии с целью получения дешевых душистых веществ, а также установления зависимости между химическим строением и запахом Баур и другие исследователи синтезировали многочисленные нитромускусы.

Наиболее известными нитромускусами, нашедшими практическое применение, являются мускус амбровый (LXXVII), мускус-кетон (LXXVIII), мускус-ксилол (LXXIX) и 1, 2, 3-триметил-4,6-динитро-5-*трет*-бутилбензол (LXXX), выпускаемый за рубежом под торговым названием musc tibetene.

* Это соединение получило наименование «мускус Баура».

(LXXVI) (LXXVII) (LXXVIII) (LXXIX) (LXXX)

Первые три из упомянутых мускусов описаны еще в прошлом столетии [60, 61], однако структура некоторых из них, в частности, мускуса амбрового и мускус-кетона, была установлена значительно позднее.

Несмотря на большое число работ в области нитромускусов, вопрос о зависимости запаха от строения этих соединений еще не решен. Интересно отметить, что многие соединения данного класса лишены запаха в обычных условиях, но обладают выраженным мускусным запахом при нагревании.

Всю группу нитромускусов по количеству нитрогрупп в молекуле можно разбить на три подгруппы: моно-, ди- и тринитросоединения.

Мононитросоединения

Бауром и некоторыми другими исследователями были синтезированы некоторые мононитропроизводные толуола [58, 59, 62] и ксилола [59, 63], однако ни одно из этих соединений не обладало мускусным запахом. Предполагалось, что для появления мускусного запаха недостаточно одной нитрогруппы.

Более поздние исследования выявили наличие мускусного запаха у некоторых соединений с одной нитрогруппой (ниже будет показано, что мускусным запахом обладает ряд производных бензола, вообще не содержащих нитрогрупп).

Сильный мускусный запах [64] имеют, например, 3-нитро-4-метокси-5-*трет*-бутилбензальдегид (LXXXI) и соответствующее этоксипроизводное (LXXXII).

(LXXXI) (LXXXII)

Динитропроизводные

Многие синтезированные [59, 65, 67, 69] динитропроизводные бензола (LXXXIII—LXXXVII) лишены мускусного запаха*. Тем не менее, некоторые соединения этого рода имеют мускусный запах, например, 1-этил-2,6-динитро-4-*трет*-бутилбензол (LXXXVIII) [67], впервые синтезированный Бауром [70], а также его *трет*-амильный аналог (LXXXIX).

(LXXXIII) (LXXXIV) (LXXXV) (LXXXVI) (LXXXVII)

(LXXXVIII) (LXXXIX)

Отчетливый мускусный запах появляется у динитропроизводных бензола при наличии других полярных групп. Так, наиболее известные синтетические нитромускусы — мускус амбровый (LXXVII) [60, 71] и мускус-кетон (LXXVIII) [61, 72] относятся к динитропроизводным бензола.

Мускус амбровый, как и многие другие нитромускусы, открыт Бауром [60, 71]. Однако Баур ошибочно приписал мускусу амбровому строение тринитросоединения. Эта структура была впоследствии опровергнута другими исследователями, показавшими, что мускус амбровый в действительности является динитропроизводным [73—76]. Окончательно структура мускуса амбрового установлена О. А. Зейде и Б. М. Дубининым [77] и подтверждена позднее Карпентером с сотрудниками [78].

На протяжении многих лет в различных странах проводятся работы по синтезу аналогов мускуса амбрового. Так, например, для выяснения зависимости мускусного запаха от структуры молекулы Карпентер с сотрудниками получили 42 аналога мускуса амбрового [78]. При этом установлено, что мускусный запах наблюдается преимущественно у тех соединений, в которых *трет*-алкильная группа расположена рядом с алкоксигруппой (так называемое «*орто*-правило»). Лишь у одного вещества с мускусным запахом это правило не соблюдается, и *трет*-алкильная группа находится в *п*-положении к метоксилу (XC). Другое соединение с таким же расположени-

* Соединения (LXXXIII и LXXXIV) ранее описаны как имеющие мускусный запах [66, 68]. Однако это опровергнуто последующими работами.

ем указанных групп (XCI), обладающее, по данным О. А. Зейде и Б. М. Дубинина [77], слабым мускусным запахом, оказалось лишенным его.

(XC) R = Bz (XCII) (XCIII) (XCIV) R = NO_2 (XCVI)
(XCI) R = CH_3 (XCV) R = CHO

Пять соединений, в которых *трет*-бутильная и метоксигруппы расположены в *м*-положении (XCII—XCVI), также не имеют запаха.

При соблюдении *орто*-правила заметное влияние на запах соединений оказывает также величина алкильного заместителя [78]. Так, запах мускуса амбрового усиливается, если метильная группа замещена этильной (XCVII, XCVIII) [79], ослабляется при изопропильной группе (XCIX) и исчезает при *трет*-бутильной (C).

	R	X		R	X
(XCVII)	C_2H_5	CH_3	(CI)	CH_3	C_2H_5
(XCVIII)	C_2H_5	C_2H_5	(CII)	CH_3	*изо*-C_3H_7
(XCIX)	*изо*-C_3H_7	CH_3	(CIII)	CH_3	*норм*-C_4H_9
(C)	*трет*-C_4H_9	CH_3			

Значительно влияет на запах также величина алкильного радикала в алкоксигруппе. При замене метоксигруппы этоксильной (CI) в запахе не происходит особых изменений; однако при изопропоксигруппе (CII) запах ослабляется, а введение *норм*-бутоксигруппы (CIII) приводит к уничтожению его [78]. Следует отметить, что по другим данным [80] запах заметно ослабляется уже при замене метоксильной группы на этоксильную.

Разветвленность алкильного заместителя, расположенного рядом с метоксилом, имеет, по-видимому, важное значение для интенсивности мускусного запаха в этом ряду [81]. При замене *трет*-бутильной группы на *втор*-бутильную (CIV) или изобутильную (CV) мускусный запах исчезает [78]. *Трет*-бутильная группа может быть замещена *трет*-амильной без изменения запаха (CVI, CVII)*. Однако при введении *трет*-гексильной (CVIII), *трет*-гептильной (CIX) или *трет*-октильной группы (CX) запах исчезает. Отсутствие запаха у этих соединений можно объяснить, по-видимому, очень большим молекулярным весом.

	R	R_1		R	R_1
(CIV)	CH_3	*втор*-C_4H_9	(CVIII)	CH_3	*трет*-C_6H_{13}
(CV)	CH_3	*изо*-C_4H_9	(CIX)	CH_3	*трет*-C_7H_{15}
(CVI)	CH_3	*трет*-C_5H_{11}	(CX)	CH_3	*трет*-C_8H_{17}
(CVII)	C_2H_5	*трет*-C_5H_{11}			

Мускусный запах сохраняется [83] при замене нитрогруппы в положении 6 на вторую *трет*-бутильную группу и введении нитрогруппы в положение 5 (CXI). Интересно, что сильный мускусный запах имеют два аналога мускуса амбрового [84], не содержащие метильной группы в положении 1 (CXII, CXIII).

(CXI) (CXII) (CXIII)

Одним из наиболее известных нитромускусов является мускус-кетон (LXXVIII), синтезированный еще в конце прошлого столетия [61, 72]. Структура его установлена А. Е. Чичибабиным [85]. При замене в мускус-кетоне *трет*-бутильной группы на *трет*-амильную (CXIV) запах не изменяется, но становится менее интенсивным [86]. При изучении аналогов мускус-кетона установлено, что существенное влияние на силу запаха оказывает взаимное расположение ацетильной и *трет*-бутильной групп. Если эти группы расположены рядом (CXV), мускусный запах ослабляется [87]. Этот факт был отмечен еще А. Е. Чичибабиным [85], который высказал предположение, что для появления мускусного запаха важное значение имеет симметричность молекулы. На основании изу-

(LXXVIII) (CXIV) (CXV)

* По другим данным *трет*-амильный гомолог мускуса амбрового (CVI) имеет сильный мускусный запах с неприятным оттенком *п*-хинона [82].

чения многочисленных нитромускусов можно полагать, что указанное ослабление запаха обусловливается не отсутствием симметричности в молекуле, а степенью экранирования карбонильной группы (в соединении (CXV) карбонильная группа более экранирована, чем в мускус-кетоне).

Тринитросоединения

Первое синтезированное соединение этой группы — 5-изопропил-2,4,6-тринитротолуол (CXVI) обладает слабым мускусным запахом, усиливающимся при нагревании [88]. Хлорпроизводное этого соединения (CXVII) имеет интенсивный мускусный запах [89]. Позднее были получены соответствующие аналоги с изобутильным (CXVIII) и *норм*-гексильным (CXIX) радикалами [90]. Эти соединения так же, как и (CXVI), обладают слабым мускусным запахом. В другой работе [91] описаны аналоги (CXVI) с *норм*-бутильным (CXX) и *норм*-амильным (CXXI) радикалами, совсем лишенные запаха.

Однако при введении в молекулу *трет*-бутильного радикала (LXXVI) запах резко усиливается [58, 59, 92]. При замене *трет*-бутильной группы *трет*-амильной (CXXII) он несколько ослабляется [86] и сохраняется [93] при замене метильной группы этильной (CXXIII).

	R
(CXVI)	изо - C_3H_7
(CXVIII)	изо - C_4H_9
(CXIX)	норм - C_6H_{13}
(CXX)	норм - C_4H_9

	R
(CXXI)	норм - C_5H_{11}
(LXXVI)	трет - C_4H_9
(CXXII)	трет - C_5H_{11}

(CXVII) (CXXIII)

В оставшееся свободное место в соединении (LXXVI) можно вводить различные заместители без заметного изменения запаха. При замещении водорода метильной группой [59, 94] образуется мускус-ксилол (LXXIX). При введении галогена

(бром, хлор, йод) [95] были получены соединения с интенсивным мускусным запахом (CXXIV). Позднее [96] было синтезировано и соответствующее фторпроизводное (CXXIV), также обладающее сильным мускусным запахом. С другой стороны, установлено, что введение алкильного заместителя с большим молекулярным весом приводит к ослаблению или полному исчезновению запаха. При этом существенное влияние на запах, кроме величины алкила, оказывает и его разветвленность [97]. Так, например, циклогексильное производное (CXXV) вообще лишено запаха, в то время как соединение с бо́льшим молекулярным весом, но имеющее разветвленный алкильный заместитель (CXXVI), обладает сильным мускусным запахом. Дальнейшее увеличение молекулярного веса даже при наличии *трет*-алкильного радикала (CXXVII) приводит к исчезновению запаха.

(LXXIX) (CXXIV) R = F, Cl, Br, J

	R
(CXXV)	C_6H_{11}
(CXXVI)	$C(C_2H_5)_3$
(CXXVII)	$C(C_6H_5)_3$

При изучении аналогов мускус-ксилола установлено, что замена нитрогруппы в положении 2 на другие полярные группы — формильную (CXXVIII) [98, 99], циано—(CXXIX) [100] и азидную группы (CXXX) [101], а также галоид (CXXXI) [102] не оказывает существенного влияния на запах.

	R		R
(CXXVIII)	CHO	(CXXXI)	Br, Cl, J
(CXXIX)	CN	(CXXXII)	CH_2OH
(CXXX)	N_3	(CXXXIII)	OCH_3

Замена нитрогруппы в положении 2 оксиметильной (CXXXII) [67] и метоксильной (CXXXIII) [87] приводит к образованию соединений, лишенных запаха. Мускусный запах сохраняется в аналогах мускус-ксилола с симметричным расположением заместителей (CXXXIV и CXXXV), в которых нитрогруппа в положении 2 замещена соответственно на COCl и $COOCH_3$ [72, 87]. Обнаружен мускусный запах и у соответствующих соединений с несимметричным расположением заместителей (CXXXVI и CXXXVII) так же, как и у соеди-

нений (CXXXVIII и CXXXIX), изомерных описанным выше (CXXIX и CXXXI) [87, 103].

	R		R
(CXXXIV)	COCH₃	(CXXXVI)	COCH₃
(CXXXV)	COOCH₃	(CXXXVII)	COOCH₃
		(CXXXVIII)	CN
		(CXXXIX)	Br

Эти факты также свидетельствуют о том, что симметричность молекулы нитромускуса не определяет интенсивность его запаха.

При замене метильной группы в мускус-ксилоле этильной (CXL) изменения в запахе не происходит; при введении в положение 3 метоксильной группы (CXLI) запах ослабляется [104]. Замена обеих метильных групп на этильные (CXLII) приводит к полному исчезновению запаха [67].

Введением вместо нитрогруппы в положение 2 третьей метильной группы получен [105] один из наиболее известных нитромускусов, уже упоминавшийся выше — 1,2,3-триметил-4,6-динитро-5-*трет*-бутилбензол (LXXX). В этом соединении, как и в других нитромускусах, замена *трет*-бутильной группы на *трет*-амильную (CXLIII) приводит лишь к некоторому ослаблению запаха [86]. Аналог соединения (LXXX), содержащий только одну нитрогруппу, не имеет запаха [67].

(CXL) $R = C_2H_5$ (CXLI) $R = OCH_3$ (CXLII) (LXXX) $R =$ *трет* $- C_4H_9$ (CXLIII) $R =$ *трет* $- C_5H_{11}$

* * *

Из всего вышесказанного о нитромускусах можно заключить следующее. Для всех нитромускусов характерно присутствие большого числа заместителей в бензольном кольце. Появление мускусного запаха в этом ряду можно ожидать при наличии разветвленного алкильного радикала (предпочтительно *трет*-алкильной группы), а также при сочетании одной или двух нитрогрупп с одной полярной группой или сочетании трех нитрогрупп с одной или двумя метильными радикалами.

II. Производные индана

В начале 30-х годов появились сведения о получении душистых веществ с мускусным запахом при введении *трет*-бутильной группы в молекулу *м*- или *п*-цимола и последующем нитровании [106—110]. Одному из этих продуктов, синтезированному из *п*-цимола, Барбье [110] приписал строение динитро-*трет*-бутил-*п*-цимола (CXLIV). Однако впоследствии [111—113] было установлено, что это соединение, получившее название «мускен», в действительности — производное индана (CXLV)*.

(CXLIV) (CXLV)

Выше упоминалось, что важнейшим алкильным заместителем в нитромускусах является *трет*-алкильный радикал, содержащий четвертичный атом углерода. В производных индана также, как правило, имеется четвертичный атом углерода, однако он входит в соединения этого ряда как составная часть насыщенного кольца.

Различными группами исследователей (в основном Вебером с сотрудниками и Битсом с сотрудниками) синтезировано много различных индановых мускусов [115—127]. Оказалось, что наличие нитрогрупп не обязательно для появления мускусного запаха в подобных соединениях. Был получен ряд производных индана, не содержащих нитрогрупп, но обладающих тем не менее сильным мускусным запахом; в большинстве этих соединений присутствует ацетильная группа.

Решающее значение для появления мускусного запаха в производных индана имеют расположение и характер заместителей в ароматическом и циклопентановом кольцах.

Проследим влияние на мускусный запах заместителей в ароматическом кольце.

При изучении запаха соединений (CXLVI—CXLIX) установлено, что наличие метильной группы в ароматическом кольце оказывает существенное влияние на появление мускусного запаха. Так, соединение (CXLVI), не содержащее метильной группы в бензольном ядре, не имеет мускусного запаха, соединение (CXLVII) обладает слабым мускусным запахом [115], тогда как у их гомологов с метильной группой в бен-

* Первые сведения о мускусном запахе производных индана появились в одном из немецких патентов [114].

CH_3CO CH_3CO $COCH_3$ $COCH_3$

(CXLVI) (CXLVII) (CXLVIII) (CXLIX)

зольном ядре (CXLVIII и CXLIX) — отчетливый мускусный запах [116]. Введение второй метильной группы в ароматическое кольцо ослабляет запах: диметилпроизводные (CL, CLI) обладают мускусным запахом меньшей силы, чем соответствующие соединения с одной метильной группой [117].

Характер заместителей в бензольном ядре также оказывает заметное влияние на запах. Так, соединение с *втор*-бутильным радикалом (CLII) имеет слабый и нестойкий мускусный запах, тогда как соединение с изопропильным радикалом (CLIII) обладает сильным мускусным запахом [115]. При наличии четвертичного атома углерода, особенно *трет*-бутильной группы, образуются вещества с сильным мускусным запахом (CLIV, CLV).

$COCH_3$ $COCH_3$ $COCH_3$ CH_3CO $COCH_3$

втор-C_4H_9 R

(CL) (CLI) (CLII) (CLIII) (CLIV) R=*трет*-C_4H_9
(CLV) R=*трет*-C_5H_{11}

Установлено также, что интенсивный мускусный запах сохраняется, а в ряде случаев даже усиливается при замене ацетильной группы в бензольном кольце на формильную [118—120]. Так, например, альдегиды (CLVI—CLVIII) имеют более сильный запах, чем соответствующие ацетильные производные. Интенсивным мускусным запахом обладает также альдегид (CLIX). При переходе от ацетильных к пропионильным гомологам запах иногда сохраняется (CLX, CLXI), а иногда несколько ослабляется (CLXII). При переходе к изобутирильному производному (CLXIII) запах значительно ослабляется.

CHO CHO CHO CHO

(CLVI) (CLVII) (CLVIII) (CLIX)

COC_2H_5 *изо*-C_3H_7CO

C_2H_5CO C_2H_5CO

(CLX) (CLXI) (CLXII) (CLXIII)

Существенное влияние на запах оказывает экранирование карбонильной группы. Так, упомянутое выше соединение (CLIV) так же, как и его изомер (CLXIV), обладает сильным мускусным запахом; однако другой изомер, в котором кетогруппа пространственно затруднена (CLXV), лишен запаха [121].

$COCH_3$ $COCH_3$

CH_3CO

(CLIV) (CLXIV) (CLXV)

Ряд работ по индановым мускусам посвящен выяснению влияния на запах заместителей в насыщенном кольце. Следует отметить, что если в соединении нет ацетильной группы, то запах отсутствует даже при введении в насыщенное кольцо кетогруппы (CLXVI, CLXVII) или в ароматическое кольцо нитрогруппы (CLXVIII)*. Таким образом, можно говорить о

NO_2

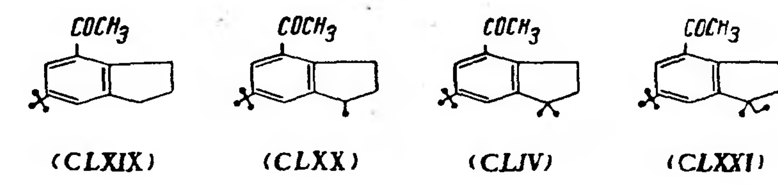
O O

(CLXVI) (CLXVII) (CLXVIII)

влиянии на запах заместителей в насыщенном кольце при наличии в бензольном ядре ацетильной группы, а в ряде случаев и алкильных заместителей.

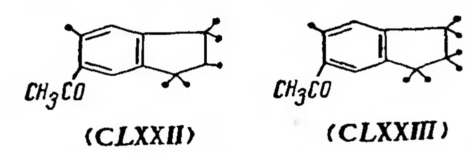
Соединение (CLXIX), в котором имеются *трет*-бутильная и ацетильная группы, но отсутствуют алкильные радикалы в насыщенном кольце, лишено запаха [115]. При введении одной метильной группы получается соединение (CLXX) с очень слабым мускусным запахом. При наличии двух метильных групп (CLIV) запах резко усиливается, но заметно ослабляется у метилэтилпроизводного (CLXXI).

* У соединения (CLXVIII) очень слабый мускусный запах ощущается лишь при 150°С.



(CLXIX) (CLXX) (CLIV) (CLXXI)

Вебер с сотрудниками [122] установили, что накопление метильных групп в насыщенном кольце способствует усилению мускусного запаха. При этом наиболее сильным запахом обладают соединения, в которых каждый углерод насыщенного кольца имеет алкильный заместитель (CLXXII, CLXXIII); если последних всего 4, запах заметно слабее [116].



(CLXXII) (CLXXIII)

Существенное влияние на запах оказывает расположение метильных групп в насыщенном кольце. Из трех изомерных соединений (CLXXIV—CLXXVI) с четырьмя метильными группами первое и второе обладают слабым мускусным запахом, тогда как (CLXXVI) вообще лишено запаха [116].

CH_3CO CH_3CO CH_3CO

(CLXXIV) (CLXXV) (CLXXVI)

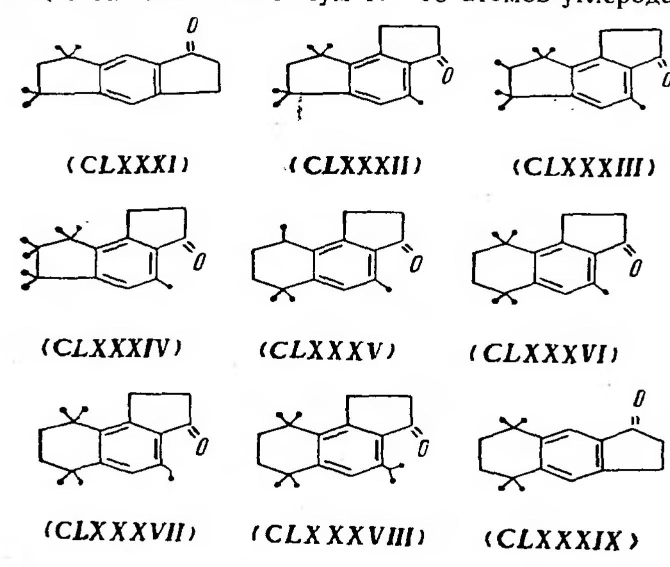
Интенсивность запаха в значительной степени зависит от величины алкильного радикала [122]. Если соединение, имеющее в насыщенном кольце этильный радикал (CLXXVII), обладает слабым, но все же отчетливым мускусным запахом, то высшие гомологи (CLXXVIII—CLXXX) лишены запаха [122].

н-C_3H_7 *изо*-C_4H_9 *изо*-C_6H_{13}

CH_3CO CH_3CO CH_3CO CH_3CO

(CLXXVII) (CLXXVIII) (CLXXIX) (CLXXX)

Интересно отметить, что мускусный запах сохраняется и в трициклических производных индана (CLXXXI—CLXXXIX), содержащих от одной до семи метильных групп [128—129]. Наличие запаха у подобных соединений, имеющих значительный молекулярный вес и содержащих 18—20 атомов углерода, представляет определенный интерес, так как обычно мускусные вещества имеют максимум 17—18 атомов углерода.



(CLXXXI) (CLXXXII) (CLXXXIII)

(CLXXXIV) (CLXXXV) (CLXXXVI)

(CLXXXVII) (CLXXXVIII) (CLXXXIX)

* *
*

Из изложенного выше можно заключить следующее. Для появления мускусного запаха у производных индана необходимо наличие 14—20 атомов углерода, при этом наиболее сильный запах наблюдается у соединений с 16—18 атомами углерода. Кроме того, молекула инданового соединения должна содержать либо ацильную и *втор*- или *трет*-алкильную группы в ароматическом кольце и хотя бы один третичный или четвертичный атом углерода как составную часть насыщенного кольца, либо ацильную группу и алкильный радикал в ароматическом ядре и по крайней мере два третичных или четвертичных атома углерода как составные части насыщенного кольца.

К наиболее важным индановым мускусам, получившим практическое применение, следует отнести мускен (CXLV) и соединение (CLXXII), являющееся главной составной частью выпускаемого за рубежом душистого вещества — «фантолида».

Индановые соединения обладают тонким мускусным запахом, похожим на запах макроциклических мускусов (напри-

мер, тибетолида). Несмотря на то, что по силе запаха индановые мускусы несколько уступают макроциклическим соединениям, исследования в области индановых мускусов представляют несомненный практический интерес, так как синтез их значительно проще синтеза макроциклических соединений.

III. Производные тетралина

Карпентер и Истер (1955 г.) [113] обнаружили, что мускусным запахом обладает и ряд производных тетралина. Работы по синтезу мускусных препаратов подобного типа получили особенно большое развитие после того, как было установлено, что производные тетралина, обладая хорошим запахом и будучи сравнительно легко доступными, в то же время устойчивы к свету и щелочам [130—138]. Наилучший мускусный запах среди производных тетралина имеет соединение (CXC), выпускаемое за рубежом под названием «версалид».

CH_3CO

(CXC)

В структуре тетралиновых мускусов можно найти много общего с мускусами инданового ряда. Как правило, в этих соединениях третичные или четвертичные атомы углерода также являются составными частями насыщенного кольца, а в ароматическом ядре содержится ацетильная группа (например, CXCI и CXCII).

CH_3CO CH_3CO CH_3CO

(CXCI) (CXCII) (CXCIII)

Большое значение для появления мускусного запаха имеет, по-видимому, наличие алкила в положении 6, так как соединение (CXCIII), в котором это положение не замещено, лишено мускусного запаха. Мускусный запах исчезает и при замене метильной группы в положении 6 на метоксил (CXCIV). Увеличение алкильного заместителя [131], находящегося в положении 6, сначала несколько усиливает запах (CXC), а затем быстро ослабляет его (CXCV, CXCVI).

CH_3CO CH_3O CH_3CO CH_3CO CH_3CO

(CXCIV) (CXCV) (CXCVI) (CXCVII)

При введении в насыщенное кольцо пятой метильной группы (CXCVII) мускусный запах наблюдается даже при отсутствии алкила в положении 6. Следует отметить, что при наличии лишь одного четвертичного атома в ацетилпроизводных тетралина мускусный запах не наблюдается; при этом неважно, в каком кольце находится этот четвертичный атом углерода. Так, соединения (CXCVIII—CC) лишены мускусного запаха. При наличии второго третичного или четвертичного атома углерода в насыщенном кольце образуется соединение с сильным мускусным запахом (CCI). Интересно, что аналогичные соединения, имеющие только один четвертичный атом углерода в насыщенном кольце, но содержащие в ароматическом ядре изопропильную или *трет*-бутильную группу (CCII—CCIV), обладают слабым мускусным запахом.

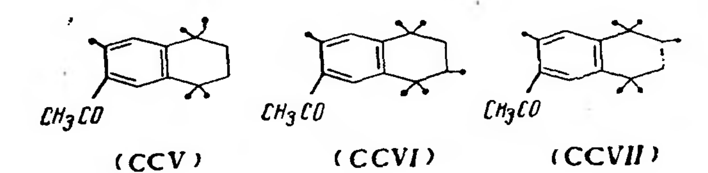
CH_3CO R CH_3CO CH_3CO

(CXCVIII) $R=CH_3$
(CXCIX) $R=C_2H_5$
(CC) (CCI)

CH_3CO $COCH_3$ $COCH_3$

(CCII) (CCIII) (CCIV)

При наличии в насыщенном кольце нескольких метильных групп (CCV—CCVII) большое влияние на интенсивность запаха оказывает их взаимное расположение. Из упомянутых трех изомерных соединений кетон (CCV) имеет слабый, кетон (CCVI) — более сильный, а кетон (CCVII) — интенсивный мускусный запах. Замена двух или трех метильных групп на этильные (CCVIII и CCIX) приводит к исчезнове-



(CCV) (CCVI) (CCVII)

нию запаха. Введение второй карбонильной группы (CCX) также вызывает исчезновение мускусного запаха; подобное явление отмечалось выше для макроциклических мускусов.

CH_3CO CH_3CO CH_3CO O

(CCVIII) (CCIX) (CCX)

Как и у индановых мускусов, при замене ацетильной группы формильной образуются соединения, обладающие сильным мускусным запахом (CCXI—CCXIII); при этом запах последнего соединения несколько слабее, чем у первых двух [136].

CHO CHO CHO

(CCXI) (CCXII) (CCXIII)

Таким образом, появление мускусного запаха у производных тетралина следует ожидать при наличии тех же структурных особенностей, которые отмечались выше для индановых мускусов. Наиболее важными условиями для появления мускусного запаха у производных тетралина являются наличие 15—18 атомов углерода, ацильной и алкильной групп в бензольном ядре и по крайней мере двух третичных или четвертичных атомов углерода, из которых один может быть составной частью насыщенного кольца.

* *
*

При рассмотрении тетралиновых мускусов можно упомянуть и некоторые тетралоны, обладающие мускусно-бальзамическим запахом. Первое синтезированное соединение этого ряда (CCXIV) имело сандаловый запах [139], а его аналог

(CCXV) — своеобразный запах с мускусным оттенком [140]. Соединения (CCXVI—CCXVIII), полученные позднее [141], не обладают мускусным запахом.

O R O O CH_3O O

(CCXIV) (CCXV) R = *трет*-C_4H_9 (CCXVII) (CCXVIII)
(CCXVI) R = *трет*-C_5H_{11}

У всех этих веществ отсутствуют структурные особенности, отмеченные для индановых и тетралиновых мускусов.

IV. Производные бензола, не содержащие нитрогруппы

Карпентеру и Истеру [142] удалось получить производное бензола, не содержащее нитрогруппы, но обладающее тем не менее устойчивым мускусным запахом (CCXIX). В состав этого соединения входят карбонильная группа и два *трет*-бутильных радикала.

Сильный мускусный запах имеет и синтезированный Битсом с сотрудниками [143, 144] 3,5-*ди-трет*-бутилацетофенон (CCXX), который близок по своему строению к индановым мускусам, например, (CLIV).

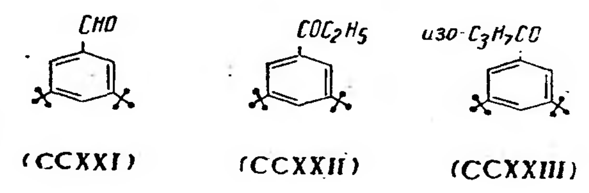
CHO $COCH_3$ $COCH_3$
CH_3O

(CCXIX) (CCXX) (CLIV)

Таким образом, можно полагать, что наличие тетралиновой или индановой системы не является обязательным условием для появления мускусного запаха у соединений ароматического ряда, лишенных нитрогрупп. Присутствие одной полярной группы и двух четвертичных атомов углерода достаточно для появления мускусного запаха у производных бензола.

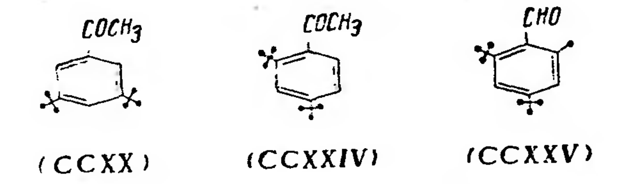
Так же, как и у индановых и тетралиновых мускусов, сильный запах сохраняется при замене ацетильной группы на формильную (CCXXI), но ослабевает при переходе к соответствующим пропионильным соединениям (CCXXII). Гомологи с бóльшими ацильными группами почти или полностью

лишены мускусного запаха (в частности, соответствующий изобутирофенон (CCXXIII) имеет лишь слабый мускусный запах).



(CCXXI) (CCXXII) (CCXXIII)

При сравнении запаха двух изомерных кетонов (CCXX и CCXXIV) отмечено, что первый, как указывалось выше, обладает сильным запахом, тогда как его изомер с затрудненной кетогруппой (CCXXIV) практически лишен запаха. Интересно отметить, что изомерный альдегид (CCXXV) имеет мускусный запах средней силы.



(CCXX) (CCXXIV) (CCXXV)

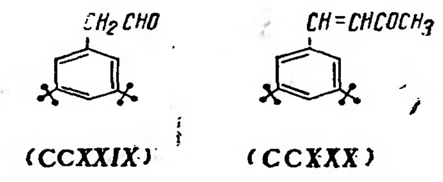
В одном из немецких патентов [145] описан синтез изопропилбензальдегидов, обладающих мускусным запахом, однако строение полученных продуктов не было установлено. Позднее было найдено [143, 146], что слабый мускусный запах имеют 2, 4, 6-триизопропилбензальдегид (CCXXVI) и его изомер (CCXXVII), тогда как соответствующий ацетофенон (CCXXVIII) лишен запаха.

CHO CHO COCH3

(CCXXVI) (CCXXVII) (CCXXVIII)

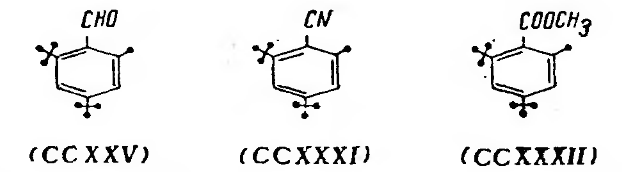
Появление мускусного запаха у производных бензола, лишенных нитрогрупп, можно ожидать, как показали Битс с сотрудниками [143], лишь в том случае, когда карбонильная группа непосредственно связана с ароматическим ядром. Даже при удалении карбонила на одну метиленовую группу

(CCXXIX) запах сильно ослабляется. Другое аналогичное соединение (CCXXX) совсем лишено запаха*.



(CCXXIX) (CCXXX)

Замена карбонильной группы другой полярной группой (нитрильной или сложноэфирной) приводит к ослаблению мускусного запаха, а в ряде случаев и к полному его исчезновению. Так, кетон (CCXXV) обладает, как указывалось выше, мускусным запахом средней силы, тогда как нитрил (CCXXXI) имеет слабый мускусный запах, а соответствующий сложный эфир (CCXXXII) — чрезвычайно слабый запах лишь при 150°C. В отличие от кетона (CCXX), имеющего



(CCXXV) (CCXXXI) (CCXXXII)

сильный мускусный запах, его аналоги с нитрильной (CCXXXIII) и сложноэфирной (CCXXXIV) группами лишены мускусного запаха.

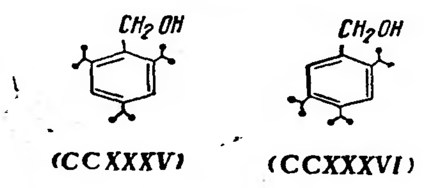
COCH3 CN COOCH3

(CCXX) (CCXXXIII) (CCXXXIV)

Таким образом, мускусный запах может появиться у производных бензола, лишенных нитрогрупп, в том случае, если бензольное кольцо содержит объемные алкильные заместители и ацетильную или альдегидную группы, причем предпочтительно в стерически не затрудненном положении. Замена альдегидной или ацетильной групп другими полярными группами (нитрильной, сложноэфирной) значительно ослабляет или уничтожает запах.

* Исключением из этого правила является 2-метил-8-фенил-нонен-7-он-4, обладающий, по сообщению Лассера, запахом мускуса и цивета [Seifen-Öle-Fette-Wachse, 86, 115 (1960)].

Следует отметить, что советскими химиками В. М. Родионовым, В. Н. Беловым и С. А. Корэ [146] разработан метод синтеза двух триизопропилбензиловых спиртов (CCXXXV и CCXXXVI), обладающих мускусным запахом*. Соединение (CCXXXVI) находит практическое использование в парфюмерии и выпускается промышленностью.



(CCXXXV) (CCXXXVI)

ТЕРПЕНОЦИКЛОГЕКСАНОНЫ

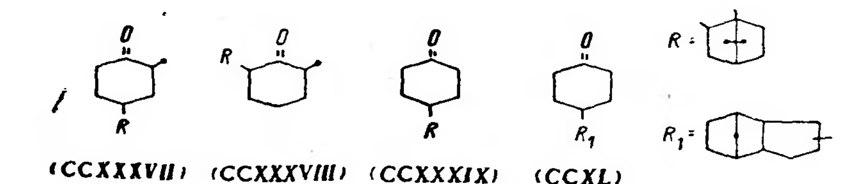
Первые сведения о получении душистых веществ из терпенофенолов — продуктов конденсации различных терпенов с фенолами появились в 1947 г. [147]. Позднее было опубликовано несколько патентов [148—150], в которых описывалось получение из терпенофенолов некоторых терпеноциклогексанолов и терпеноциклогексанонов, обладающих кедровым, сандаловым и мускусным запахом.

Синтезу душистых веществ из терпенофенолов посвящены работы В. Н. Белова и Л. А. Хейфица с сотрудниками, выполненные за последние несколько лет [151—169]. В этих работах описан синтез ряда ценных душистых веществ, в частности «мустерона», обладающего интенсивным мускусным запахом [153, 155].

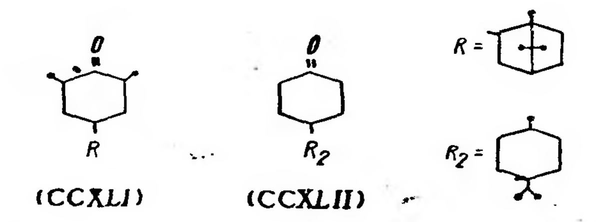
Изучение запаха различных терпеноциклогексанонов позволяет сделать некоторые выводы о зависимости между строением и запахом в этом ряду.

Многие терпеноциклогексаноны обладают запахом мускусного характера. Наиболее интенсивный запах имеет 2-метил-4-изоборнилциклогексанон (CCXXXVII), в молекуле которого содержится 17 атомов углерода [158, 159]; этот кетон является носителем мускусного запаха мустерона. Гораздо более слабым запахом обладает его изомер с терпеновым радикалом в положении 2 (CCXXXVIII). Слабый мускусный запах отмечен также у 4-изоборнилциклогексанона (CCXXXIX) и 4-трициклодецилциклогексанона (CCXL), имеющих 16 атомов углерода. Для 2,6-диметил-4-изоборнилциклогексанона (CCXLI) с 18 атомами углерода характерен

* Соединение (CCXXXV) впервые описано в одном из немецких патентов [146а].



слабый запах мускусного характера [160]. Однако сила и характер мускусного запаха определяются не только числом атомов углерода, но и строением терпенового радикала. Так, стойким мускусным запахом обладает 4-ментилциклогексанон (CCXLII), содержащий 16 атомов углерода [170].



Следует отметить, что у всех терпеноциклогексанонов, замещенных в положении 4, запах сильнее, чем у соответствующих изомеров, в которых объемистый терпеновый радикал расположен рядом с кетогруппой. Ослабление запаха при экранировании карбонильной группы отмечалось выше для веществ с мускусным запахом, относящихся к другим классам соединений.

При замене изоборнильного радикала норборнильным происходит изменение характера запаха. В 2-метилнорборнилциклогексанонах (CCXLIII и CCXLIV) с 14 атомами углерода мускусный запах сохраняется лишь у кетона (CCXLIII), в то время как его изомер (CCXLIV) обладает приятным запахом свежей зелени [165]. При переходе к норборнилциклогексанонам [163], содержащим 13 атомов углерода (CCXLV и CCXLVI), мускусный характер запаха значительно ослабляется и слабый мускусный оттенок сохраняется лишь у изомера с терпеновым заместителем в положении 4 (CCXLV).

O R O O O R_3 R_3 =

R R_3

(CCXLIII) (CCXLIV) (CCXLV) (CCXLVI)

Таким образом, можно полагать, что замена в терпеноциклогексанонах изоборнильного радикала более легким норборнильным радикалом приводит к изменению характера запаха и переходу от мускусно-древесных к более легким и свежим запахам.

Терпеноциклогексаноны имеют ряд признаков, общих для всех веществ с мускусным запахом: циклическая структура с общим числом атомов углерода 14—18, разветвленный алкильный заместитель, наличие полярной группы, а также характерное для мускусных соединений ослабление запаха при экранировании этой группы. Интересно отметить, что и у терпеноциклогексанонов, как и у других веществ с мускусным запахом, наблюдается усиление запаха при нагревании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое разнообразие описанных мускусных соединений, данные о зависимости мускусного запаха от строения не являются исчерпывающими и иногда столь противоречивы, что в настоящее время было бы преждевременно делать общие заключения по этому вопросу.

Следует отметить и отсутствие объективной оценки запаха душистых веществ, что, естественно, касается и запаха мускусных соединений. Часто в литературе приводятся противоречивые сведения о силе и характере запаха одного и того же мускусного соединения. Не исключена возможность получения отдельными исследователями мускусных препаратов различной степени чистоты. Это также затрудняет выявление каких-либо общих зависимостей.

В своих работах Битс [3] попытался сделать общие выводы о мускусном запахе, сравнивая молекулярные модели макроциклических мускусов и производных бензола, обладающих мускусным запахом. Все эти вещества имеют плотноупакованную структуру, близкую к сферической. Битс высказал предположение, что молекулярный вес мускусных соединений должен быть 200—300, структура — с плотной упаковкой, необходимо также наличие полярной группы.

Следует отметить, что некоторые соединения нельзя отнести ни к одной из рассмотренных групп, например некоторые замещенные γ-бутиролактоны, запах которых имеет мускусный оттенок [171]. Несмотря на то, что для этих соединений, а также для рассмотренных выше терпеноциклогексанонов и стероидов характерны некоторые признаки, отмеченные Битсом как типичные для мускусных веществ, трудно говорить в данном случае о наличии компактной структуры.

На наш взгляд, общие признаки, характерные для соединений с мускусным запахом, следующие.

Все мускусные вещества имеют, как правило, 14—18 атомов углерода (исключение составляют нитромускусы). Для мускусных соединений обязательна циклическая структура. Это структура содержит один (макроциклы, нитромускусы), два (инданы, тетралины), три (терпеноциклогексаноны) или четыре (стероиды) углеродных цикла. Не известно ни одного ациклического соединения с мускусным запахом. В ряде случаев метиленовая группа цикла может быть заменена гетероатомом (кислород, азот, сера).

Все мускусные вещества содержат полярную группу, чаще всего карбонил или нитрогруппу. На интенсивность мускусного запаха карбонилсодержащих соединений заметное влияние оказывает экранирование карбонила; при этом соединения с пространственно затрудненной карбонильной группой обладают более слабым запахом.

Большое значение для появления мускусного запаха имеют наличие разветвленного алкильного радикала (в производных ароматического ряда), расположение заместителей (особенно это относится к производным бензола), а также конформация молекулы (аксиальное и экваториальное расположение гидроксила и тип сочленения в стероидах).

Для мускусных веществ характерны усиление запаха при нагревании, а также аносмия — невосприятие отдельными людьми запаха этих веществ.

* *
*

Как уже упоминалось, многие синтетические мускусы нашли практическое применение. Тем не менее, синтез веществ с мускусным запахом, получаемых сравнительно несложными методами из дешевого недефицитного сырья и не уступающих по свойствам природным продуктам, все еще остается важной проблемой химии душистых веществ.

Несомненно, работы по синтезу мускусных соединений приведут к получению новых данных о связи между мускусным запахом и строением и явятся дальнейшим вкладом в решение одной из интереснейших проблем органической химии — проблемы связи между химическим строением и запахом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Stoll. Manufacturing Perfumer, *1*, 107 (1937); Ch. A., *33*. 4740 (1939).
2. P. Z. Bedoukian. Perfumery Synthetics and Isolates. New York (1951).
3. M. G. J. Beets. Molecular Structure and Organoleptic Quality. Geneva, *1957*, p. 54.
4. M. G. J. Beets. American Perfumer, *1961*, № 6, 54.
5. M. G. J. Beets. Parfum., Cosmet., Savons, *5*, 167 (1962).
6. J. Pickthall. J. Soc. Cosmetic Chem., *11*, 423 (1960).
7. S. Mignat. Dragoco Berichte, *7*, 27, 51, 71 (1960).
8. J. Kulesza, J. Góra, A. Tyczkowski. Chemia i technologia zwiazków zapachowych. Warszawa (1961).
9. L. Ruzicka, M. Stoll, H. Schinz. Helv. Chim. Acta, *9*, 249 (1926).
10. L. Ruzicka, M. Stoll, H. Schinz. Helv. Chim. Acta, *11*, 1174 (1928).
11. E. Sack. Герм. п. 279313 (1912); Ch. A., *9*, 2424 (1915). E. Sack. Ch. Ztg., *39*, 538 (1915); Ch. A., *9*, 2565 (1915).
12. H. Walbaum. J. pr. Ch., *73*, 488 (1906).
13. L. Ruzicka. Helv. Chim. Acta, *9*, 230 (1926); L. Ruzicka, H. Schinz, C. F. Seidel. Helv. Chim. Acta, *10*, 695 (1927).
14. L. Ruzicka. Helv. Chim. Acta, *9*, 715, 1008 (1926).
15. H. Hunsdiecker. Ber., *76*, 142 (1943).
16. K. Ziegler, K. Weber. Lieb. Ann., *512*, 164 (1934).
17. L. Ruzicka, M. Stoll. Helv. Chim. Acta, *17*, 1308 (1934).
18. H. Hunsdiecker. Ber., *75*, 1197 (1942).
19. L. Ruzicka, M. Stoll, W. Scherrer и др. Helv. Chim. Acta, *15*, 1459 (1932).
20. A. T. Blomquist, J. Wolinsky. J. Am. Chem. Soc., *77*, 5423 (1955).
21. L. Ruzicka, H. Schinz, M. Pfeiffer. Helv. Chim. Acta, *11*, 686 (1928).
22. M. Stoll. Molecular Structure and Organoleptic Quality. Geneva, *1957*, p. 1.
23. L. Ruzicka, M. Stoll. Helv. Chim. Acta, *11*, 1159 (1928).
24. M. Kerschbaum. Ber., *60*, 902 (1927).
25. Л. Д. Бергельсон, Юл. Г. Молотковский, М. М. Шемякин. ЖОХ, *32*, 58 (1962). Л. Д. Бергельсон, Юл. Г. Молотковский, Л. И. Илюхина. Изв. АН СССР, ОХН, *1961*, 2099.
26. E. W. Spanagel, W. H. Carothers. J. Am. Chem. Soc., *58*, 654 (1936).
27. C. F. H. Allen, J. A. Van Allan. J. Org. Ch., *14*, 754 (1949).
28. S. Tong. Soap, Perfum., Cosmet., *26*, 149 (1953).
29. Н. П. Соловьева, В. П. Осипова, С. А. Войткевич, В. Н. Белов. Маслоб.-жир. пром., *1961*, № 5, 34.

30. А. Н. Несмеянов, Р. Х. Фрейдлина, В. Н. Белов и др. Журнал ВХО им. Менделеева, *5*, 370 (1960).
31. M. G. J. Beets, H. Dool. Perf. and Essent. Oil Rec., *43*, 270 (1952).
32. Г. В. Сомов. Канд. дисс. М. (1962).
33. M. H. Klouwen, J. G. J. Kok, A. H. Ruys. J. Soc. Cosmetic Chem., *14*, 19 (1963).
34. J. W. Hill, W. H. Carothers. J. Am. Chem. Soc., *55*, 5031, 5039 (1933).
35. M. Stoll, A. Rouve. Helv. Chim. Acta, *18*, 1087 (1935).
36. F. J. Van Natta, J. W. Hill, W. H. Carothers. J. Am. Chem. Soc., *56*, 455 (1934).
37. E. W. Spanagel, W. H. Carothers. J. Am. Chem. Soc., *57*, 929 (1935).
38. J. W. Hill, W. H. Carothers. J. Am. Chem. Soc., *55*, 5023 (1933).
39. H. Hunsdiecker, H. Erlbach, E. Vogt. Англ. п. 516000 (1939) Ch. A., *35*, 5908 (1941).
40. M. Stoll, W. Scherrer. Helv. Chim. Acta, *19*, 735 (1936).
41. M. Stoll, A. Commarmont. Helv. Chim. Acta, *31*, 1077 (1948).
42. L. Ruzicka, G. Salomon, K. E. Meyer. Helv. Chim. Acta, *17*, 882 (1934).
43. L. Ruzicka, G. Salomon, K. E. Meyer. Helv. Chim. Acta, *20*, 109 (1937).
44. H. Schinz, L. Ruzicka, U. Geyer, V. Prelog. Helv. Chim. Acta, *29*, 1524 (1946).
45. K. Biemann, G. Büchi, B. H. Walker. J. Am. Chem. Soc., *79*, 5558 (1957).
46. Y. Iwakura, K. Uno, M. Nakada. J. Chem. Soc. Japan, *80*, 78 (1959). Y. Iwakura, K. Uno. J. Org. Ch., *25*, 1227 (1960). Y. Iwakura, K. Uno. Bull. Tokyo Inst. Technol., *1961*, № 42, 89.
47. A. Müller, A. F. Schütz. Ber., *71*, 692 (1938).
48. G. M. Bennett, H. Gudgeon. J. Chem. Soc., *1938*, 1891.
49. A. H. Ruys, M. H. Klouwen. Parfum., Cosmet., Savons, *2*, 43 (1959).
50. N. V. Chemische Fabrik "Naarden". Голл. п. 96391 (1960); РЖХим., *1961*, 24Н398.
51. V. Prelog, L. Ruzicka. Helv. Chim. Acta, *27*, 61 (1944).
52. V. Prelog, L. Ruzicka, P. Wieland. Helv. Chim. Acta, *27*, 66 (1944).
53. V. Prelog, L. Ruzicka, P. Meister, P. Wieland. Helv. Chim. Acta, *28*, 618 (1945).
54. L. Ruzicka, V. Prelog, P. Meister. Helv. Chim. Arta, *28*, 1651 (1945).
55. L. Ruzicka, P. Meister, V. Prelog. Helv. Chim. Acta, *30*, 867 (1947).
56. V. Prelog, L. Ruzicka, P. Wieland. Helv. Chim. Acta, *28*, 250 (1945).
57. V. Prelog, L. Ruzicka, O. Metzler. Helv. Chim. Acta, *30*, 1883 (1947).
58. A. Baur. Герм. п. 47599 (1888); Frdl., *2*, 555 (1891).
59. A. Baur. Ber., *24*, 2832 (1891).
60. A. Baur. Герм. п. 62362 (1891); Frdl., *3*, 878 (1896).
61. Герм. п. 87130 (1894); Frdl., *4*, 1298 (1899).
62. A. Baur-Thurgau. Ber., *30*, 303 (1897).
63. A. Baur-Thurgau. Ber., *33*, 2562 (1900).
64. M. S. Carpenter, W. M. Easter. Америк. п. 2450878 (1948); Ch. A., *43*, 1063 (1949).
65. A. Baur. Ber., *27*, 1610 (1894).

66. M. Bialobrzeski. Ber., *30*, 1773 (1897).
67. M. S. Carpenter, W. M. Easter. J. Org. Ch., *19*, 87 (1954).
68. A. Baur. Ber., *27*, 1606 (1894).
69. A. Baur. Ber., *27*, 1619 (1894).
70. A. Baur. Ber., *27*, 1611 (1894).
71. A. Baur. Ber., *27*, 1614 (1894).
72. A. Baur-Thurgau. Ber., *31*, 1344 (1898).
73. H. Barbier. Helv. Chim. Acta, *11*, 152, 157 (1928).
74. R. Capeller. Helv. Chim. Acta, *11*, 426 (1928).
75. L. Ruzicka. Bull. Soc. Chim., *43*, 1145 (1928).
76. G. Darzens, A. Levy. C. r., *193*, 321 (1931).
77. О. А. Зейде, Б. М. Дубинин. ЖОХ, *2*, 455, 472 (1932).
78. M. S. Carpenter, W. M. Easter, T. F. Wood. J. Org. Ch., *16*, 586 (1951).
79. T. F. Wood. Америк. п. 2493797 (1950); Ch. A., *44*, 5548 (1950).
80. И. К. Сивков, М. К. Матвеева, Р. В. Шокина Т. А. Девицкая. Труды ВНИИСНДВ, вып. 1, М., Пищепромиздат, *1952*, стр. 41.
81. S. Hanai. Bull. Inst. Phys.-Chem. Research (Tokyo), *10*, 354 (1931); Ch. A., *26*, 1631 (1932).
82. Б. М. Дубинин. ЖОХ, *21*, 2170 (1951).
83. J. W. Borman. Америк. п. 1926080; Ch. A., *27*, 5897 (1933).
84. M. S. Carpenter, W. M. Easter. Америк. п. 2476815 (1949); Ch. A., *43*, 8400 (1949).
85. A. E. Tchitchibabine. Bull. Soc. Chim., *51*, 1436 (1932).
86. M. S. Carpenter, W. M. Easter. J. Org. Ch., *16*, 618 (1951).
87. M. S. Carpenter, W. M. Easter. J. Org. Ch., *19*, 77 (1954).
88. W. Kelbe. Lieb. Ann., *210*, 54 (1881).
89. C. Gundlich, E. Knoevenagel. Ber., *29*, 169 (1896).
90. E. Knoevenagel. Lieb. Ann., *289*, 165 (1896).
91. R. Capeller. Helv. Chim. Acta, *11*, 166, 170 (1928).
92. Герм. п. 72998 (1893); Frdl., *3*, 880 (1896).
93. M. J. Schlatter. Америк. п. 2768985 (1956); Ch. A., *51*, 6687 (1957).
94. Герм. п. 77299 (1893); Frdl., *4*, 1294 (1899).
95. Герм. п. 86447 (1895); Frdl., *4*, 1297 (1899).
96. G. Darzens, A. Levy. C. r., *199*, 959 (1934).
97. M. Battegay, M. Kappeler. Bull. Soc. Chim., *35*, 989 (1924).
98. A. Baur-Thurgau, A. Bischler. Ber., *32*, 3647 (1899).
99. Герм. п. 84336 (1894); Frdl., *4*, 1296 (1899).
100. Герм. п. 94019 (1896); Frdl., *4*, 1300 (1899).
101. Герм. п. 99256 (1897); Frdl., *5*, 899 (1901).
102. Герм. п. 90291 (1895); Frdl., *4*, 1299 (1899).
103. E. E. Burgoyne, T. G. Klose, D. K. Watson. J. Org. Ch., *20*, 1508 (1955).
104. Б. М. Дубинин, Н. Е. Кожевникова. ЖОХ, *21*, 662 (1951).
105. R. C. Fuson, J. Mills, T. G. Klose, M. S. Carpenter. J. Org. Ch., *12*, 587 (1947).
106. L. Givaudan and Cie. S. A. Англ. п. 368929 (1930); Ch. A., *27*, 2252 (1933).
107. L. Givaudan and Cie. S. A. Герм. п. 542252 (1930); Frdl., *18*, 559 (1932).
108. L. Givaudan and Cie. S. A. Франц. п. 710295 (1931); Ch. A., *26*, 1068 (1932).
109. H. Barbier. Америк. п. 1892128 (1932); Ch. A., *27*, 1893 (1933).
110. H. Barbier. Helv. Chim. Acta, *15*, 592 (1932); *19*, 1345 (1936).
111. A. V. Grampoloff. Helv. Chim. Acta, *38*, 1263 (1955).
112. A. V. Grampoloff. Parfümerie und Kosmetik, *37*, 178 (1956).

113. M. S. Carpenter. Proc. Sci. Sect. Toilet Goods Assos., *1955*, № 23, 1; Ch. A., *50*, 6751 (1956).
114. Герм. п. 80158 (1894); Frdl., *4*, 1295 (1899).
115. M. G. J. Beets, H. van Essen, W. Meerburg. Rec. trav. chim., *77*, 854 (1958).
116. S. H. Weber, D. B. Spoelstra, E. H. Polak. Rec. trav. chim., *74*, 1179 (1955).
117. S. H. Weber, R. J. C. Kleipool, D. B. Spoelstra. Rec. trav. chim., *76*, 193 (1957).
118. D. B. Spoelstra, S. H. Weber, R. J. C. Kleipool. Rec. trav. chim., *76*, 205 (1957).
119. M. G. J. Beets, H. van Essen, W. Meerburg. Патент ФРГ 1037622 (1958); Ch. A., *55*, 498 (1961).
120. Polak and Schwarz International N. V. Голл. п. 95394 (1960)); РЖХим., *1962*, 4Н464.
121. C. Ferrero, R. Helg. Helv. Chim. Acta, *42*, 2111 (1959).
122. S. H. Weber, J. Stofberg, D. B. Spoelstra, R. J. C. Kleipool. Rec. trav. chim., *75*, 1433 (1956).
123. A. Firmenich, R. Firmenich, G. Firmenich. R. E. Firmenich. Англ. п. 822116 (1959); Ch. A., *54*, 9870 (1960).
124. M. G. J. Beets, H. van Essen, W. Meerburg. Англ. п. 824951 (1959); Ch. A., *54*, 9870 (1960). Америк. п. 2889367 (1959); Ch. A., *54*, 1475 (1960).
125. E. H. Polak. Патент ФРГ 1035123 (1958); Ch. A., *55*, 3543 (1961).
126. P. F. W. of America Inc. Патент ФРГ 918747 (1954); РЖХим., *1957*, 2380П.
127. K. Fuchs. Америк. п. 2759022 (1956); Ch. A., *51*, 1556 (1957).
128. M. S. Carpenter, W. M. Easter, T. F. Wood. Америк. п. 2815381 (1957); Ch. A., *52*, 5475 (1958).
129. M. S. Carpenter, W. M. Easter, T. F. Wood. Америк. п. 2815382 (1957); Ch. A., *52*, 5476 (1958). Англ. п. 780648 (1957); Ch. A., *52*, 2081 (1958).
130. L. Givaudan and Cie. S. A. Англ. п. 760667 (1956); Ch. A., *51*, 9697 (1957).
131. M. S. Carpenter, W. M. Easter, T. F. Wood. Патент ФРГ 951267 (1956); Ch. A., *53*, 3178 (1959).
132. L. Givaudan and Cie. S. A. Англ. п. 785410 (1957); Ch. A., *52*, 6408 (1958). Патент ФРГ 1017162 (1957); Ch. A., *54*, 12086 (1960).
133. L. Givaudan and Cie. S. A. Англ. п. 787300 (1957); Ch. A., *52*, 10196 (1958). Патент ФРГ 1018055 (1957); Ch. A., *54*, 12086 (1960)
134. L. Givaudan and Cie. S. A. Англ. п. 787541 (1957); Ch. A., *52*, 10196 (1958).
135. L. Givaudan and Cie. S. A. Англ. п. 788132 (1957); Ch. A., *52*, 11940 (1958). Патент ФРГ 1015798 (1957); Ch. A., *54*, 12086 (1960).
136. M. S. Carpenter, W. M. Easter, T. F. Wood. Америк. п. 2800511 (1957); Ch. A., *52*, 1256 (1958).
137. M. S. Carpenter, W. M. Easter, T. F. Wood. Америк. п. 2897237 (1959); Ch. A., *54*, 466 (1960).
138. M. S. Carpenter, W. M. Easter, T. F. Wood. Америк. п. 2997503 (1961); РЖХим., *1962*, 17Н380.
139. Buu-Hoi, P. Cagniant. C. r., *214*, 115 (1942).
140. P. Cagniant, Buu-Hoi. Bull. Soc. Chim., *9*, 111, 119 (1942).
141. P. Cagniant, Buu-Hoi. Bull. Soc. Chim., *9*, 841 (1942).
142. M. S. Carpenter. W. M. Easter. Америк. п. 2450879 (1948); Ch. A., *43*, 1063 (1949).
143. M. G. J. Beets, W. Meerburg, H. van Essen. Rec. trav. chim., *78*, 570 (1959).

144. M. G. J. Beets, H. van Essen, W. Meerburg. Патент ФРГ 1037623 (1958); Ch. A., *54*, 25613 (1960). Англ. п. 824852 (1959); Ch. A., *54*, 15855 (1960)
145. J. G. Farbenindustrie A.-Ges. Герм. п. Англ. п. 824852 (1959); Ch. *24*, 5113 (1930).
146. В. М. Родионов, В. Н. Белов, С. А. Корэ. Труды ВНИИСНДВ, вып. 1, Пищепромиздат, *1952*, стр. 27.
146а. J. Riedmair. Патент ФРГ 825292 (1951); Ch. A., *49*, 2686 (1955).
147. I. R. Byers. Amer. Perfumer and Essential Oil Review, *1947*, 483.
148. R. Hüttel, G. Keicher. Патент ФРГ 834593 (1952); Ch. A., 47, 5446 (1953).
149. Farbwerke Hoechst Aktiengeselschaft. Патент ФРГ 903258, 903259 (1954); Zbl., *1954*, 5870.
150. A. Weissenborn. Патент ГДР 5051, 8201 (1954); РЖХим., *1956*, 11049П, 11050П.
151. В. Н. Белов, Л. А. Хейфиц. ЖОХ, *27*, 960 (1957).
152. В. Н. Белов, Л. А. Хейфиц. ЖОХ, *27*, 1377 (1957).
153. Л. А. Хейфиц, Э. А. Симановская, В. Н. Белов. Хим. наука и пром., *3*, 284 (1958).
154. Л. А. Хейфиц, Э. А. Симановская, В. Н. Белов и др. Маслоб.-жир. пром., *1957*, № 6, 35.
155. Л. А. Хейфиц, Э. А. Симановская, Ж. А. Перегудова, В. Н. Белов и др. Маслоб.-жир. пром., *1959*, № 11, 30.
156. Л. А. Хейфиц, Г. И. Молдованская, Э. В. Броун, В. Н. Белов. ЖОХ, *30*, 1716 (1960).
157. Л. А. Хейфиц, Л. М. Шулов, Э. В. Броун, В. Н. Белов. ЖОХ, *31*, 672 (1961).
158. Л. А. Хейфиц, Л. М. Шулов, В. Н. Белов. Маслоб.-жир. пром., *1962*, № 1, 30.
159. Л. А. Хейфиц, Л. М. Шулов, А. В. Кохманский, В. Н. Белов. ЖОХ, *32*, 2717 (1962).
160. Л. А. Хейфиц, Г. И. Молдованская, Ю. И. Попова. Журнал ВХО им. Менделеева, *7*, 234 (1962).
161. Л. А. Хейфиц, Г. И. Молдованская, А. В. Кохманский, В. Н. Белов. ЖОХ, *45*, 1676 (1963).
162. Л. А. Хейфиц, А. Е. Гольдовский. ЖОХ, *33*, 2048 (1963).
163. Л. А. Хейфиц, А. Е. Гольдовский. ЖОХ, *33*, 3399 (1963).
164. Л. А. Хейфиц, Л. М. Шулов, А. В. Кохманский и др. ЖОХ, *33*, 2051 (1963).
165. Л. А. Хейфиц, Л. М. Шулов, А. В. Кохманский, В. Н. Белов. ЖОХ, *33*, 2412 (1963).
166. Л. А. Хейфиц, Л. М. Шулов, В. Н. Белов. ЖОХ, *32*, 1474 (1962).
167. Л. А. Хейфиц, Л. М. Шулов, В. Н. Белов. ЖОХ, *33*, 2748 (1963).
168. Л. А. Хейфиц, Л. М. Шулов, А. Е. Гольдовский. Труды ВНИИСНДВ, вып. 6, М., Пищепромиздат, *1963*, стр. 25.
169. Л. А. Хейфиц, С. И. Вирезуб. ЖОХ, *33*, 2751 (1963).
170. H. Jordan. Патент ФРГ 852730 (1952); Zbl., *1953*, 2533.
171. B. Rothstein. Bull. Soc. Chim., *2*, 80 (1955).

СОДЕРЖАНИЕ